

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENSART 16 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Kandesartan Sileksetil 16 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz 66.90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe, yuvarlak, çentikli tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon.

Kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon yetmezliği (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$  % 40) olan hastalarda ADE inhibitörlerine ek tedavi olarak veya ADE inhibitörlerinin tolere edilemediği hastaların tedavisinde (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

##### **Hipertansiyon:**

TENSART' ın önerilen başlangıç dozu ve normal idame dozu günde bir defada 8 mg'dır. Antihipertansif etkinin büyük bir kısmı, tedavinin başlamasından sonraki 4 hafta içinde elde edilir.

Kan basıncı yeterli derecede kontrol altına alınamayan bazı hastalarda doz günde 1 defa 16 mg'a ve maksimum günde bir defa 32 mg' a yükseltilebilir.(Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). Tedavi, istenen kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. TENSART diğer antihipertansif ajanlar ile de uygulanabilir. Hidroklorotiyazidin ilavesi TENSART' ın çeşitli dozları ile ilave bir antihipertansif etki göstermektedir.

##### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Hemodiyaliz hastaları da dâhil böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg' dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Çok ağır ya da son

evrede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <15 mL/dakika) TENSART kullanımı ile ilgili klinik deneyimler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif - orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg' dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanabilir. TENSART ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

**Gerivatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

TENSART' ın çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı) üzerindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

**İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:**

İntravasküler sıvı kaybı olasılığı olan hastalar gibi hipotansiyon riski taşıyan hastalarda başlangıç dozu olarak 4 mg önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Siyah ırktan hastalarda kullanım:**

Siyah ırktan hastalarda kandesartanın antihipertansif etkisi, siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Sonuç olarak siyah ırktan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre daha sık TENSART titrasyonu ve kombine tedavi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

**Kalp yetmezliği**

TENSART' ın önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg' dır. Hedeflenen 32 mg' lık günlük doza ya da tolere edilebilen en yüksek doza ulaşılması, en az 2 haftalık aralıklarla dozun iki katına çıkarılması ile gerçekleştirilir (Bkz. Bölüm 4.4). Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi, serum kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesi şeklinde renal fonksiyonların değerlendirilmesini de içermelidir. TENSART, ADE inhibitörleri, beta-bloker, diüretikler ve diğitaller veya bu medikal ürünlerin bir kombinasyonu gibi diğer kalp yetmezliği tedavileri ile birlikte uygulanabilir. Bir ADE inhibitörü, bir potasyum tutucu diüretik (örn. spironolakton) ve TENSART' ın kombinasyonu önerilmemektedir ve sadece dikkatli bir potansiyel fayda ve risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra düşünölmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Yaşlı hastalarda veya intravasküler sıvı kaybı, böbrek yetmezliği ya da hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

TENSART' ın 18 yaşına kadar olan çocukların hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

**Uygulama şekli:**

TENSART günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karna alınabilir. Kandesartanın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

TENSART' ın içerdıği maddelerden herhangi birisine karşı aşın duyarlılığı olanlarda.

Gebelik ve emzirme döneminde (Bkz. Bölüm 4.6).

Ağır karaciğer yetmezliği ve / veya kolestazisde kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Böbrek Yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden diğer ilaçlarla olduğu gibi, TENSART ile tedavi edilen duyarlılığı yüksek hastalarda renal fonksiyon değişiklikleri beklenebilir.

TENSART, böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda kullanıldığında, serum potasyum ve kreatinin düzeyleri, düzenli olarak ölçülmelidir. Çok ağır ya da son evrede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<15mL/dak.) kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda, kan basıncı yakından izlenerek TENSART dozu dikkatle titre edilmelidir.

Kalp yetmezliği hastalarının değerlendirilmesi için özellikle 75 yaşın üzerindeki ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonları düzenli olarak incelenmelidir. TENSART dozu titre edilirken serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Kalp yetmezliğindeki klinik çalışmalar serum kreatinin düzeyi >265 µmol/L (>3 mg/dL) olan hastaları kapsamamaktadır.

##### Kalp yetmezliğinde ADE inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Advers olay riski, özellikle renal fonksiyon yetmezliği ve hiperkalemi, kandesartan, ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Bu tip hastalar düzenli ve dikkatli izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

##### Hemodiyaliz:

Diyaliz sırasında, plazma hacminin düşmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive edilmesi sonucu kan basıncı, AT1-reseptör blokajına karşı özellikle hassas olabilir. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında kan basıncı yakından izlenerek TENSART dozu dikkatle titre edilmelidir.

##### Renal arter stenozu:

ADE inhibitörleri gibi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlar, bilateral veya tek taraflı renal arter stenozu olan hastalarda, kan üre miktarım ve serum kreatinin düzeyini artırabilir. Aynı etki, anjiyotensin H reseptör antagonistleri ile de görülebilir.

##### Böbrek transplantasyonu:

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara TENSART verilmesi ile ilgili hiçbir deneyim yoktur.

##### Hipotansiyon:

Kalp yetmezliği hastaları TENSART ile tedavi edilirken hipotansiyon gelişebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek doz diüretik kullanan intravasküler sıvı kaybı olan hipertansif hastalarda da hipotansiyon görülebilir. Tedaviye başlarken dikkatli olunmalı ve hipovolemi düzeltilmelidir.

##### Anestezi ve cerrahi:

Renin-anjiyotensin sisteminin bloke olmasından ötürü anjiyotensin n antagonistleri ile tedavi edilen hastalara uygulanan cerrahi müdahale ve anestezi sırasında hipotansiyon ortaya çıkabilir. Çok nadir olarak hipotansiyon, intravenöz sıvı ve/veya vazopresör ilaçların kullanılmasını gerektirecek kadar ağır olabilir.

##### Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu olan ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda, TENSART çok dikkatli kullanılmalıdır.

**Primer hiperaldosteronizm:**

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda TENSART kullanımı önerilmemektedir.

**Hiperkalemi:**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarla olan deneyimlere göre TENSART'ın potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artıran diğer ilaçlarla (örn.heparin) birlikte kullanımı, hipertansif hastalarda serum potasyum düzeylerini artırabilir.

TENSART ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında hiperkalemi görülebilir.

TENSART ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında, özellikle ADE inhibitörleri ve spironolakton gibi potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanıldığında serum potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

TENSART ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında, özellikle ADE inhibitörleri ve spironolakton gibi potasyum tutucu diüretiklerle (örn. spironolakton) birlikte kullanıldığında serum potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Bir ADE inhibitörü, bir potasyum tutucu diüretik (örn. spironolakton) ve TENSART' ın kombinasyonu önerilmemektedir ve sadece dikkatli bir potansiyel fayda ve risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

**Genel:**

Böbrek fonksiyonları ve vasküler tonüsü, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn.ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi akut hipotansiyon, azotemi, oligüri ya da nadiren akut böbrek yetmezliği ile bağlantılıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile benzer etkilerin görülme olasılığı dışlanamaz. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı ya da atherosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, aşırı kan basıncı düşmesi, miyokard enfarktüsü ya da inmeye neden olabilir.

Kandesartanın antihipertansif etkisi, bir antihipertansif ajan olarak veya diğer bir endikasyon için reçete edilmiş olsa bile, kan basıncının düşürücü özelliği olan diğer medikal ilaçlar ile artırılabilir.

TENSART laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

**Gebelik:**

Gebelik sırasında anjiyotensin Tip II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile tedaviye başlanmamalıdır. AIIRA tedavisinin devamlılığı gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanımda güvenliği kanıtlanmış başka antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, AIIRA'lar ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye geçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Klinik farmakokinetik çalışmaların yapıldığı ilaçlar hidrokloroüyazid, varfarin, digoksin, oral kontraseptifler (örneğin; etinilöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin ve enalapril'dir. Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi belirlenmemiştir.

TENSART PLUS' ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran tıbbi ürünler (örneğin; heparin ) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımında, serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile de görülebilir. Kandesartanın lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeyleri dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin aynı anda NSAİ (non-steroidal anti- inflamatory) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilikasit (>3 g/gün) ve seleküf olmayan NSAİ İlaçlar) ile birlikte kullanılması antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir.

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği de dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve serum potasyum seviyesinde yükselme (özellikle önceden bilinen zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda) riskinin artmasına neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, kombine tedavinin uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalıdırlar ve kombine tedavinin başlamasının ardından ve daha sonraları periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

**Özel nonülasyonlarar ilişkin ek bilgiler:**  
Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TENSART' ın 18 yaşına kadar olan çocukların hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

**Gebelik kategorisi: X**

### **Gebelik dönemi**

TENSART' ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3). TENSART PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde TENSART PLUS'le tedavi derhal durdurulmalı ve uygun durumlarda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden tıbbi ürünler, gebelikte kullanıldığında fetal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

### **Laktasyon dönemi\***

Kandesartan'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren farelerde kandesartan'ın süte geçtiği gözlenmiştir. Anne sütü alan bebeklerdeki advers etki potansiyelinden dolayı TENSART kullanımının gerekli olduğu durumlarda emzirmeye son verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Veri yoktur.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TENSART'ın araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Tedavi sırasında araç ya da makine kullanırken sersemlik ya da yorgunluk hali olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### **Hipertansiyon tedavisinde:**

Kontrollü klinik çalışmalarda istenmeyen etkilerin hafif ve geçici olduğu ve plasebo ile kıyaslanabilir olduğu görülmüştür. Yan etkilerin görülme sıklığının doz ve yaşla bir ilişkisi yoktur. Kandesartan sileksetil'in yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları (% 3.1), plasebo (% 3.2) ile benzerdir.

Klinik çalışmalardan elde edilmiş toplam verilerin analizinde, kandesartan ile sık görülen advers olaylar aşağıda gösterilmiştir. Bu advers olaylar, plasebodan en az %1 oranında daha fazla sıklıkta görülmesi esasma göre listelenmiştir. Buna göre, en yaygın raporlanan yan etki reaksiyonları sersemlik/vertigo, baş ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonudur.

Bu bölüm boyunca tablolarda kullanılan sıklıklar:

çok yaygın ( $\geq 1/10$ ),

yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ),

yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ),

seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ),

çok seyrek ( $< 1/10.000$ ):

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik/ vertigo, baş ağrısı

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok seyrek: Öksürük

##### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok seyrek: Bulantı

##### **Hepato-biliver hastalıkları**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, anormal hepatik fonksiyon veya hepatit

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

##### **Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

##### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4)

### *Laboratuvar Bulguları:*

Genelde TENSART'ın rutin laboratuvar bulguları üzerine klinik açıdan önemli etkisi yoktur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin diğer inhibitörleri gibi, hemoglobin düzeyinde küçük oranda azalma görülmüştür. TENSART kullanan hastalarda laboratuvar değişikliklerinin rutin takibi gerekmez. Ancak, böbrek yetmezliği olan hastalarda serum potasyum ve kreatinin düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

### **Kalp yetmezliği tedavisinde:**

Kalp yetmezliği hastalarında görülen TENSART'ın yan etki profili, ilacın farmakolojik etkileri ve hastaların sağlık durumu ile tutarlılık gösterir. TENSART'ın 32 mg dozunun (n=3.803) plasebo (n=3.796) ile karşılaştırıldığı CHARM klinik çalışmasında, kandesartan sileksetil verilen grupta hastaların %21'i, plasebo verilen grupta ise %16.1'i advers etkilerden dolayı tedaviyi bırakmışlardır.

En yaygın raporlanan yan etkiler hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek yetmezliğidir. Bu etkiler daha yaygın olarak 70 yaşın üzerindeki, diabeti olan veya renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer medikal ilaçları kullanan (özellikle ADE inhibitörü ve/veya spironolakton) kişilerde görülmüştür.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen yan etkiler aşağıda verilmiştir:

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Hiperkalemi

Çok seyrek: Hiponatremi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok seyrek: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok seyrek: Bulantı

### **Hepato-biliver hastalıkları**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, anormal hepatik fonksiyon veya hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

### **Kas-iskelet sistemi bozuklukları, baş doku ve kemik bozuklukları**

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Yatkın hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4)

### **Laboratuvar bulguları**

TENSART ile kalp yetmezliği tedavisinde hiperkalemi ve böbrek yetmezliği yaygın olarak görülmektedir. Serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

##### **Belirtiler:**

Farmakolojik özellikler göz önüne alındığında, doz aşımının temel bulgusu semptomatik hipotansiyon ve sersemlik olabilir. Doz aşımına ilişkin bireysel vaka raporlarında (672 mg'a kadar kandesartan sileksetil) hastanın durumunun düzelmesi sorunsuz olmuştur.

##### **Tedavi:**

Semptomatik hipotansiyon geliştiğinde, semptomatik tedavi uygulanmalı ve hastanın yaşamsal bulguları gözlenmelidir. Hasta ayaklan yukarıda olacak şekilde yatırılmalıdır. Bu yeterli olmazsa, infüzyon yoluyla serum fizyolojik gibi bir solüsyon uygulanarak plazma hacmi artırılmalıdır. Bu önlemlerin de yetersiz olduğu durumlarda semptomatik ilaçlar uygulanabilir. Kandesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Anjiyotensin II antagonistleri (kandesartan)  
ATC kodu : C09C A06

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin en önemli vazoaaktif hormonudur ve hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler bozuklukların fizyopatolojisinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda uç organ hasarı ve hipertrofinin patogenezinde de önemli bir rolü vardır.

Anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri tip I reseptörü (AT<sub>1</sub>) aracılığıyla olur.

Kandesartan sileksetil oral kullanıma uygun bir ön ilaçtır. Gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartana dönüşür. Kandesartan, AT<sub>1</sub> reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çeviren ve bradikininini parçalayan ADE"i (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibe etmez. Bradikinin, P maddesi veya ADE üzerine etkisi yoktur. ADE inhibitörleri ile kandesartan' ın karşılaştırıldığı kontrollü klinik deneylerde, öksürük, kandesartan silekseül alan hastalarda daha az görülmüştür. Kandesartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. Anjiyotensin II (AT<sub>1</sub>) reseptörleri antagonizması, plazma renin düzeylerinde, anjiyotensin I ve anjiyotensin II doza bağlı artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur.

#### **Hipertansiyon**

Kandesartan, hipertansiyon tedavisinde, arteriyel kan basıncında uzun etkili ve doza bağlı bir düşüş sağlayarak etki gösterir. Antihipertansif etkisi, kalp hızında refleks artışa neden olmadan sistemik periferik direnci azaltmasına bağlıdır. İlk doza bağlı ağır hipotansiyon ya da tedavinin kesilmesinden sonra rebound etki görülmesi ile ilgili bulgular yoktur.



Kandesartan sileksetil'in tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. İlaç herhangi bir dozda devamlı kullanıldığında, kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı genellikle 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu seviye idame ettirilir. Meta-analizlere göre günde tek seferlik dozun 16 mg'dan 32 mg'a çıkarılmasının ortalama ilave etkisi azdır. Kişiden kişiye gösterilen farklılık göz önüne alınır, bazı hastalarda ortalamanın üzerinde bir etki beklenebilir.

Kandesartan sileksetil' in günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında vadi ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13.1/10.5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10.0/8.7 mmHg'dır (kan basıncındaki düşüş farkı 3.1/1.8 mmHg,  $p < 0.0001/p < 0.0001$ ).

Kandesartan sileksetil, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında aditif antihipertansif etki ortaya çıkar. Kandesartan, hidroklorotiyazid ya da amlodipin ile birlikte kullanıldığında iyi tolere edilmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden medikal ürünlerin belirgin antihipertansif etkisi, siyah tenli hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) siyah tenli olmayan hastalara göre daha azdır. Bu durum kandesartan için de geçerlidir. Diyastolik hipertansiyonu olan 5156 hastanın katıldığı açık klinik çalışmada, kandesartan tedavisi sırasındaki kan basıncı düşüşü, siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha azdır (14.4/10.3 mmHg / 19.0/12.7 mmHg,  $p < 0.0001/p < 0.0001$ ).

Kandesartan, renal vasküler direnci ve filtrasyon fraksiyonunu azaltırken böbreğin kan akımını artırır, glomerüler filtrasyon hızını ya artırır ya da hiç etki göstermez. Tip H *diabetes mellitus* ve mikroalbuminüri olan hipertansiyon hastalarında yapılan 3 aylık bir klinik çalışmada, kandesartan sileksetil, üriner albumin atılımını (albumin/kreatinin oranı ortalama %30, %95 güvenlik aralığı % 15-42) azaltmıştır. Halen, kandesartan' ın diyabetik nefropatinin ilerlemesi üzerine etkisine ilişkin veri yoktur.

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4937 yaşlı hastada (70-89 yaş; %21 80 yaşında veya daha üstü), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartan sileksetil' in kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkileri, randomize bir klinik çalışma (SCOPE- Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ile değerlendirilmiş ve ortalama 3.7 yıl boyunca takib edilmiştir. Kandesartan sileksetil veya plasebo gruplarına gerektiğinde başka bir antihipertansif tedavi eklenmiştir. Kan basıncı, kandesartan grubunda 166/90 mm Hg'dan 145/80 mm Hg'ya, kontrol grubunda ise 167/90 mm Hg'dan 149/82 mm Hg'ya düşürülmüştür. Primer sonlanım noktası olan majör kardiyovasküler olaylarda (kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 1000 hasta yılında 30 olay görülürken kandesartan grubunda 26.7 olay görülmüştür (rölatif risk 0.89, %95 güvenlik aralığı 0.75-1.06,  $p=0.19$ ).

### **Kalp yetmezliği**

"Candesartan in Heart Failure-Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity-CHARM programında görüldüğü gibi kandesartan sileksetil ile tedavi, mortalite ve kalp yetmezliği'ne bağlı hospitalizasyonu azaltır ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda semptomlarda düzelme sağlar.

CHARM-Alternatif (CHARM-Alternative,  $n=2.028$ ),  $SVEF \leq \% 40$  olan ve tolere edemedikleri için (özellikle öksürüğe bağlı, %72) ADE inhibitörü kullanamayan hastalar CHARM-İlave (CHARM-Added,  $n=2.548$ )  $SVEF \leq \% 40$  olan ve bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalar CHARM-Korunmuş (CHARM-Preserved,  $n=3.023$ )  $SVEF > \% 40$  olan

hastalar.

Başlangıçta optimal kronik kalp yetmezliği tedavisi gören hastalar plasebo ve kandesartan sileksetil (günde tek doz olarak verilen 4 mg veya 8 mg' dan günde tek doz 32 mg veya tolere edilebilen en yüksek doza titrasyon, ortalama doz 24 mg) uygulanmak üzere randomize edilmiştir ve ortalama 37.7 ay izlenmiştir. Tedaviden 6 ay sonra kandesartan sileksetil (%89) almaya devam eden hastaların %63'ü hedeflenen doz olan 32 mg dozu kullanmakta idi.

CHARM-Alternatif çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktası, plaseboya oranla kandesartan ile belirgin olarak daha fazla azalmıştır (nispi risk (hazard ratio)-HR- 0.77, %95 güvenlik aralığı 0.67-0.89,  $p<0.001$ ). Bu da, %23 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir.

Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için, 14 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında, kandesartan ile anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (nispi risk (hazard ratio) 0.80, % 95 güvenlik aralığı 0.70-0.92,  $p= 0.001$ ).

Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite (kronik kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon) bileşenlerinin, kandesartan' ın olumlu etkisi üzerinde katkılan olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır ( $p=0.008$ ).

CHARM- ilave çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında plaseboya oranla kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0.85, % 95 Güvenlik aralığı 0.75-0.96,  $p=0.011$ ). Bu da, %15 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir.

Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için 23 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0.87, % 95 güvenlik aralığı 0.78-0.98,  $p=0.021$ ). Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite bileşenlerinin, kandesartan'ın olumlu etkisi üzerinde katkılan olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır ( $p=0.020$ ).

CHARM-Korunmuş çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilmemiştir (nispi risk (hazard ratio) 0.89, % 95 güvenlik aralığı 0.77-1.03,  $p=0.118$ )

Üç CHARM çalışmasının her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalite istatistik olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte tüm nedenlere bağlı mortalite hasta gruplarına ait toplam veriler ile de değerlendirilmiştir, CHARM-Alternatif ve CHARM-ilave (tehlike oranı 0.88, %95 güvenlik aralığı 0.79-0.98,  $p=0.018$ ) ve 3 çalışmanın toplamı (nispi risk (hazard ratio) 0.91, %95 güvenlik aralığı 0.83-1.00,  $p=0.055$ ).

Kandesartanın kardiyovasküler mortalite ve kronik kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon üzerindeki yararlı etkileri yaş, cinsiyet ve kombine tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda aynıdır. Kandesartan ayrıca, beta reseptör blokleri ve ADE inhibitörünü aynı anda kullanan hastalarda da etkilidir ve bu etki hastanın ADE inhibitörünü kılavuzlarda önerilen dozlarda ya da farklı dozda alması halinde de elde edilmektedir.

Kronik kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu,  $SVEF \leq \%40$ ) kandesartan sistemik vasküler direnci ve

pulmoner kapiller tıkalı basıncı azaltır, plazma renin aktivitesini ve angiotensin II konsantrasyonunu yükseltir ve aldesteron düzeylerini düşürür

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral uygulandıktan sonra, kandesartan sileksetil ilacın aktif formu olan kandesartan'a dönüşür. Oral kandesartan sileksetil solüsyonunun alınmasından sonra kandesartanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %40 'tır. Aynı oral solüsyon ile karşılaştırılan tablet formunun bağıl biyoyararlanımı, çok az değişkenlikle yaklaşık %34'dür. Dolayısıyla tabletin tahmini mutlak biyoyararlanımı %14'dür. Tablet alınmasından sonra en yüksek serum konsantrasyonuna ( $C_{max}$ ) 3-4 saatte ulaşılır. Terapötik doz aralığında, kandesartan' ın serum konsantrasyonu, ilacın dozu artırıldığında doğrusal olarak artar. Kandesartan' ın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartanın serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) gıda alımından belirgin olarak etkilenmez.

Kandesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

### Dağılım:

Kandesartan yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%99'dan daha fazla).

Kandesartanın plazma dağılım hacmi 0.1 L/kg' dır.

### Biyotransformasyon:

Mevcut etkileşim çalışmaları, kandesartanın CYP2C9 ve CYP3A4 üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir. İn vitro verilere göre, metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4'e bağlı olan tıbbi ürünler ile kandesartanın in vivo etkileşimi beklenmez. Kandesartanın yanlanma süresi (t<sub>1/2</sub>) yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez.

Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten sonra atılır. Kandesartanın terminal yanlanma süresi yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez.

### Eliminasyon:

Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten (CYP2C9 ile) sonra atılır.

Kandesartanın toplam plazma klerensi yaklaşık 0.37 mL/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0.19 mL/dak/kg' dır. Kandesartan' ın renal eliminasyonu, hem glomerular filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile gerçekleşir. C<sup>14</sup> işaretli kandesartan sileksetil' in oral uygulanmasından sonra dozun yaklaşık %26'sı idrarla kandesartan olarak, %7'si inaktif metabolit olarak, yaklaşık %56'sı da feçesde kandesartan olarak ve % 10'u inaktif metabolit olarak atılır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

#### Özel popülasyonlardaki farmakokinetik:

Yaşlılarda (65 yaşın üzeri) kandesartan' ın  $C_{max}$  ve EAA değerleri gençlerle karşılaştırıldığında sırasıyla %50 ve %80 oranında yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, TENSART kullanıldıktan sonra yaşlılarda ve gençlerde kan basıncı üzerine olan etki ve istenmeyen etki aynıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan'ın  $C_{max}$  ve EAA değerlerinde tekrarlanan dozlar sırasında, sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 70 artış gözlenmiştir, fakat böbrek fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında t<sub>1/2</sub> değerlerinde bir değişiklik

olmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 110'dur. Kandesartanın yanlanma ömrü ağır böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki kata çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, ağır böbrek yetmezliği olanlar ile benzerdir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için iki adet klinik çalışmanın birinde kandesartana ait ortalama EAA değerindeki artış yaklaşık % 20, diğerinde de % 80'dir (Bkz.Bölüm 4.2). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir deneyim yoktur.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik olarak uygun dozlarda verildiğinde anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesi gözlenmemiştir. Preklinik güvenilirlik çalışmalarında yüksek dozda verilen kandesartan'ın fareler, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda böbrek ve kırmızı kan hücresi parametrelerinde etki yaptığı gözlenmiştir. Kandesartan, kırmızı kan hücresi değerlerinde (eritrosit, hemoglobün, hematokrit) azalmaya neden olmuştur. Kandesartan sileksetil ile yapılan hayvan çalışmaları böbrekte geç fetal ve neonatal hasar olduğunu göstermektedir. Mekanizmanın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde farmakolojik etkil aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Kandesartan'ın, renal perfüzyonun bozulmasına yol açan hipotansif etkisine sekonder olarak böbrek üzerinde etkileri (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübül, plazma üre ve kreatinin düzeylerinde artış gibi) ortaya çıkabilir. Ayrıca, kandesartan jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartan'ın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir, insanlarda, terapötik dozlarda kullanılan kandesartan'ın renal jukstaglomerüler hücrelerinde hiperplazi/hipertrofi ile ilişkisi gözlenmemiştir.

*In vitro* ve *in vivo* mutajenite testlerinde, klinik kullanımda kandesartan'ın mutajenik ve klastojenik etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Karsinojenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz  
Mısır nişastası  
PVP K-90  
Ac-di-sol  
Aerosil 200  
Avicel PH 102  
Magnezyum stearat  
Kırmızı Demir Oksit  
Deiyonize su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

PVC/Al blister ambalajda uygun saklama koşullarında raf ömrü 24 aydır.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarıyoruz.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Al blister (28 ve 84 tablet )

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4  
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul  
Tel No : 0212 – 366 84 00  
Faks No: 0212 – 276 20 20

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

207/17

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28/12/2005  
Ruhsat Yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**